

Aus der Klinik für Kinderheilkunde der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. A. Windorfer

Beitrag zur Mucoviscidose

(An Hand der Patienten der Universitäts-Kinderklinik
Erlangen-Nürnberg)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

BURKARD KINKEL

aus Alfdorf

1970 # 465



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548826_0044

Beitrag zur Mucoviscidose

(An Hand der Patienten der Universitäts-Kinderklinik
Erlangen-Nürnberg)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

BURKARD KINKEL
aus Alfdorf

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg.



Dekan: Professor Dr. W. Schiefer

Referent: Priv. Doz. Dr. U. Stephan

Korreferent: Professor Dr. A. Windorfer

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Sept. 1970

Inhaltsverzeichnis

I.	Allgemeines	1
	Definition	1
	Geschichtliches	1
	Namensgebung	1
	Genetik	2
	Pathogenese	3
	Pathologie	3
	Pathologische Physiologie	4
	Therapie	6
II.	Erlanger C/F-Kinder	9
	Familienanamnese	9
	Eigenanamnese	13
	Vom ersten Symptom bis zur UKK	13
	Alter bei der Diagnosestellung	16
	Der Aufenthalt in der UKK	17
	Aufnahmebefund	17
	Laboruntersuchungen und Befunde	21
	Duodenalsaftfermente und Stuhlfermente	21
	Blutbild	24
	Blutgruppen	25
	Bakteriologische Befunde	25
	Therapie	26
	Sektionsbefund	28
	Schicksal der einzelnen C/F-Kinder	29
	Zusammenfassung	31
III.	Literatur	32

Beitrag zur Mucoviscidose

(An Hand der Patienten der Universitäts-
Kinderklinik Erlangen-Nürnberg)

I. Allgemeines

Definition:

Die Mucoviscidose ist eine generalisierte Erbkrankheit. Die Manifestation erfolgt fast immer im Säuglings- oder frühen Kindesalter. Bei manifesten Fällen (homozygote Form) finden sich eine chronische Lungenerkrankung, ein Pankreasenzymmangel und abnorm hohe Elektrolytwerte im Schweiß.

Pathologisch erhöhte Elektrolytkonzentration oder pathologisch erhöhte Viskosität sind Kriterien dieser Funktionsstörung der exokrinen Drüsen.

Geschichtliches:

Seit ca. drei Jahrzehnten kennt man die Mucoviscidose als umschriebenes Krankheitsbild. Bevor Mitte der dreissiger Jahre von G. Fanconi (Zürich) und Mitarbeitern eine familiäre zystische Pankreasfibrose mit Bronchiektasen herausgearbeitet wurde, dürfte die Krankheit oft mit Zöliakie verwechselt worden sein. Die wichtigsten Erscheinungsformen dieses Leidens wurden 1938 von der amerikanischen Pathologin D. H. Andersen an Hand von 48 Obduktionen beschrieben.

1953 fanden di Sant'Agnese und Mitarbeiter eine erhöhte Natrium- und Chlorkonzentration im Schweiß der Mucoviscidose-Patienten.

Namensgebung:

Angeborene zystische Pankreasfibrose, Mucoviscidose, Cystische Fibrose.

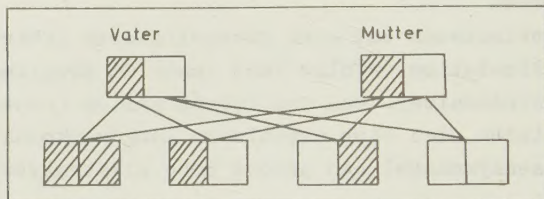
Außer als zystische Pankreasfibrose taucht die Krank-

heit auch unter dem Namen "Dystrophia entero - broncho - pancreatica congenita familiaris" in der Literatur auf.

Genetik:

Von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren wird ein rezessiver Erbgang angenommen.

Beide Eltern sind C/F(M)-Genträger

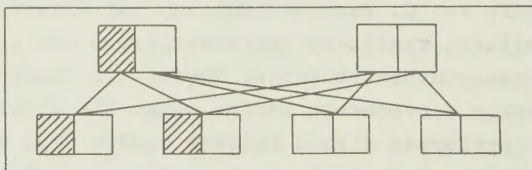


1 Kind von vieren hat eine Mucoviscidose (homozygot)

2 Kinder von vieren sind Genträger

1 Kind von vieren ist genotypisch normal

Ein Elternteil ist C/F(M)-Genträger



2 Kinder von vieren sind Genträger

2 Kinder von vieren sind genotypisch normal



homozygot



heterozygot = Genträger



genotypisch normal

Klinisch manifest erkrankt nur das Kind (manchmal schon im Neugeborenenalter), das homozygoter Merkmalsträger ist. Die Zahl heterozygoter Merkmalsträger ist groß (jeder 16. - 50. Mensch nach Fanconi).

Bei Heterozygoten scheint sich die Krankheit später, unter Umständen erst im Erwachsenenalter in sehr unterschiedlichem Schweregrad zu manifestieren. Möglicherweise sind sehr viele chronische Bronchitiker, Asthmastiker, Diabetiker (Koch) oder Patienten mit einem Magen- bzw. Duodenalulkus, vielleicht auch mit Verdauungsstörungen, Träger eines Mucoviscidose-Gens. (N. Henning).

In der Bundesrepublik rechnet man etwa mit einem Erkrankungsfall auf 2000 Neugeborene. Man muß jedoch annehmen, daß diese Zahl noch ansteigen wird, da aufgrund der verbesserten Therapie häufiger das Fertilitätsalter erreicht wird. (Mittlere Lebenserwartung bei optimaler Therapie 21 Jahre, Matthews).

Männliche Homozygote sollen infertil sein. Fanconi hat bisher nur eine Ausnahme publiziert: Ein Mucoviscidose-Kranker ist Vater eines Kindes geworden.

Jungen und Mädchen sind gleich stark betroffen.

Pathogenese:

Das mucöse Sekret der exokrinen Drüsen zeigt u.a. eine erhöhte Viskosität. Schweiß, Speichel und Tränenflüssigkeit haben eine erhöhte Elektrolytkonzentration. Die Ursachen dieser physiko-chemischen Veränderungen sind wahrscheinlich in einem gestörten Mucopolysaccharidstoffwechsel zu suchen.

Pathologie:

Drüsen ohne Schleimproduktion zeigen keine histologischen Veränderungen (Schweißdrüsen, Parotis). Bei schleimproduzierenden Drüsen treten Stauungen des

Sekretes in den Ausführungsgängen auf; sie führen zur poststenotischen Dilatation des Gangsystems.

Pathologische Physiologie:

Lunge: Das zähe Bronchialsekret verursacht die Obstruktion der Bronchiallumina, woraus sekundär Emphysem, Atelektasen und Bronchiektasen entstehen.

Die Infektion führt zu Bronchitis, Peribronchitis und Bronchopneumonie (Erreger: meist Staphylococcus aureus haemolyticus und Pseudomonas aeruginosa).

Die erschwerte Atmung bedingt eine eingeschränkte Ventilation mit Anoxie und CO₂-Retention. Die Vitalkapazität ist erniedrigt, die funktionelle Residualkapazität erhöht.

Darm und Verdauungsdrüsen:

Zäher Schleim verlegt die feinen Ausführungsgänge des Pankreas. Sie erweitern sich zystisch, die dahintergelegenen Azini atrophieren und fibrosieren. Dadurch fehlen Trypsin, Lipase und Amylase. Stenosen der kleinen Gallengänge sind die Ursache, daß sich bei vielen Patienten eine herdförmige, biliäre Leberzirrhose entwickelt. Auch das Sekret der Darmdrüsen ist zäh und verstopft deren Ausführungsgänge.

Schweißdrüsen:

Die Schweißflußrate ist beim Gesunden und Mucoviscidosekranken gleich. Die Elektrolytkonzentration ist gestört; Werte über 60 mval/l für Chlor und 70 mval/l für Natrium sind beweisend für Mucoviscidose. Die Schweißdrüsentubuli der Patienten besitzen nicht die Fähigkeit, die Elektrolyte aus dem isotonen Primärschweiß rückzuresorbieren.

Krankheitsbild:

Das Leiden ist durch intestinale, pulmonale und seltener durch hepatische Symptome gekennzeichnet.

Im Neugeborenenalter tritt die Erkrankung u.U. als Mekoniumileus (ca. 10 % aller Patienten) auf: Galliges Erbrechen, Leibaufreibungen und Stuhlverhaltung weisen frühzeitig und eindeutig auf eine Unwegsamkeit der Darmpassage hin.

Später tritt dann ein Symptomenkomplex aus Nichtgedeihen, häufigen, stinkenden, fett glänzenden Stühlen und rezidivierenden Lungenerkrankungen auf.

Der Befall der Lungen reicht von rezidivierenden, meist eitrigen Bronchitiden bis zu asthmaähnlichen Erscheinungsbildern, pertussisartigem Husten und asphyktischen Anfällen. Im Verlauf des Leidens kommt es zu Bronchiektasenbildung, zu abszedierenden Pneumonien, zu Emphysem, Trommelschlegelfingern und Zeichen der Rechtsbelastung des Herzens.

Die Maldigestion, häufig durch die Anamnese zu erfragen, wird durch eine ungenügende Konzentration der Pankreasenzyme im oberen Darmtrakt hervorgerufen. Zur mangelhaften Fettverdauung kommt bald eine ungenügende Eiweißspaltung, während der Kohlehydratabbau meist länger intakt bleibt. Art und Schweregrad der Verdauungsstörung sind, wie alle Symptome des Leidens, sehr variabel.

Appetit und Stimmung sind im Vergleich zu Zöliakiekranken meist gut, erst wenn anfallsartige Bauchschmerzen oder eine Mitbeteiligung der Leber (Endzustand: grobknotige biliäre Zirrhose) hinzu treten bzw. wenn die pulmocardialen Symptome an Schwere zunehmen, sind die Patienten in ihrem Allgemeinbefinden stark beeinträchtigt.

Jede Verdachtsdiagnose sollte sofort geklärt werden, um die therapeutisch wichtige Zeit ausnützen zu können. Die Lebenserwartung steigert sich dadurch erheblich.

Als Suchtest kann der Baiser-Test verwendet werden. Er besteht darin, eine halbe Stunde nach dem Baden die Stirn der Kinder zu belecken; man bemerkt einen stark salzigen Geschmack, sofern es sich um C/F-krankte Kinder handelt. (Schon im Mittelalter hatte man die Beobachtung gemacht, daß Kinder, die beim Küssen salzig schmeckten, zu frühem Tode verurteilt waren).

Alle übrigen sogenannten Suchteste sind abzulehnen, da ihre falsche Interpretation viel Unheil angerichtet hat. Agarplattentest und Patch-Test liefern teilweise falsche Ergebnisse, wie dies Brehm und Stephan nachgewiesen haben.

Die Diagnose wird gesichert durch den Nachweis der erhöhten Schweißelektrolytkonzentration. Außer der Nebenniereninsuffizienz gibt es im Kindesalter keine Erkrankung mit Na^+ - bzw. Cl^- -Werten über 70 mval/l.

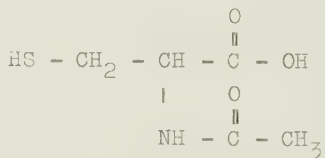
Therapie:

Die Therapie der Mucoviscidose ist vielfältig, kompliziert und ohne verständige Mithilfe der Eltern gar nicht durchführbar.

Die Behandlung der Mucoviscidose gliedert sich in:

1. Behandlung der Lunge
2. Fermentsubstitution
3. Diät

ad 1.: Die Bekämpfung der Lungenaffektionen, noch besser deren Prophylaxe, geschieht mit Mitteln zur Verflüssigung des zähen Bronchialschleimes, z.B. N-Azetylzystein.



N-Azetylzystein

Für die Dauertherapie haben sich die Ultraschallvernebler bewährt. Nachts erfolgt die Behandlung im Zelt, in dem nur Wasser vernebelt wird. Zur Erleichterung der Entleerung des verflüssigten Bronchialsekretes sind Atemgymnastik, Lagerungsdrainage sowie Klopf- und Vibrationsmassagen indiziert. Breitbandantibiotica werden bei Auftreten irgendwelcher Lungenkomplikationen per os verabreicht. Das Schicksal der Patienten hängt weitgehend von der Beherrschung der Lungenaffektion ab.

ad. 2.: Wegen der Pankreasinsuffizienz ist die Gabe von Pankreasfermentpräparaten notwendig.

ad. 3.: Die Diät soll eiweißreich sein (mindestens 3 g EW/kgKG und Tag). Wenn die EW-Spaltung stark reduziert ist, empfehlen sich EW-Hydrolysate. Fett, und zwar in Form leicht resorbierbarer mittelkettiger Triglyzeride, wird in eben noch tolerierter Dosis verabreicht.

Die fettlöslichen Vitamine A, D und E sollten in der doppelten Dosis des physiologischen Bedarfs gegeben werden. Bei jungen Säuglingen ist es notwendig, zusätzlich Vitamin K zu verabreichen (Hypoprothrombinämie). Die Kochsalzzufuhr darf nicht zu gering sein.

Trotz therapeutischer Maßnahmen ist die Prognose der Mucoviscidose auf lange Sicht gesehen noch immer ungünstig, da es häufig an der Früherkennung des Krankheitsbildes mangelt.

Den Wert der Therapie zeigt eindringlich eine Tabelle von Warwick aus dem Jahre 1966.

Die mittlere Lebenserwartung der Patienten mit Mucoviscidose beträgt:

a.) Vor Anwendung der Antibiotica 7 Monate

- b.) Bei Behandlung mit Antibiotica
Vitaminen und Enzymen 3 1/2 Jahre
- c.) Bei Behandlung mit Antibiotica
Vitaminen und Enzymen sowie mit Aero-
soltherapie und Bronchialdrainage 12 Jahre
- d.) Mit der unter c.) genannten Maßnahmen
bei prophylaktischer Anwendung
(Hochrechnung von Warwik nach Zahlen
von Matthews) 21 Jahre.

II. Erlanger C/F-Kinder

Im Zeitraum von 1955 bis Anfang 1968 wurden an der Universitätskinderklinik Erlangen-Nürnberg 61 Kinder mit einer Mucoviscidose diagnostiziert.

Den Krankheitsverlauf dieser Kinder zusammenzustellen, zu untersuchen und Schlüsse daraus zu ziehen, ist die Aufgabe dieser Arbeit.

Familienanamnese:

Jedes Kind einer Familie mit gentragenden Eltern hat die gleichen Chancen zu erkranken oder gesund zu sein. Die 61 Mucoviscidosekinder haben bis zum dritt-geborenen Kind, wie Abb.1 zeigt, die gleiche Häufigkeit der Erkrankung. Da es nur noch wenige Familien mit vier und mehr Kindern gibt, ist die Säule der Viert- bzw. Fünft-geborenen entsprechend kleiner.

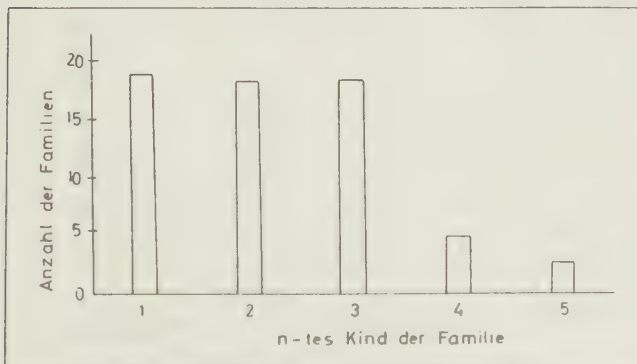


Abb.1: Die Geburtennummern sind ohne Einfluß auf die Erkrankungshäufigkeit der C/F.

In 19 Familien ist das 1. Kind an einer C/F erkrankt.

" 18 " " " 2. " " " " "

" 18 " " " 3. " " " " "

" 4 " " " 4. " " " " "

" 2 " " " 5. " " " " "

Von diesen 61 (37 ♂ ; 24 ♀) erkrankten bzw. gestorbenen Mucoviscidose-Kindern haben 49 Kinder Geschwister. 12 C/F-Patienten sind Einzelkinder.

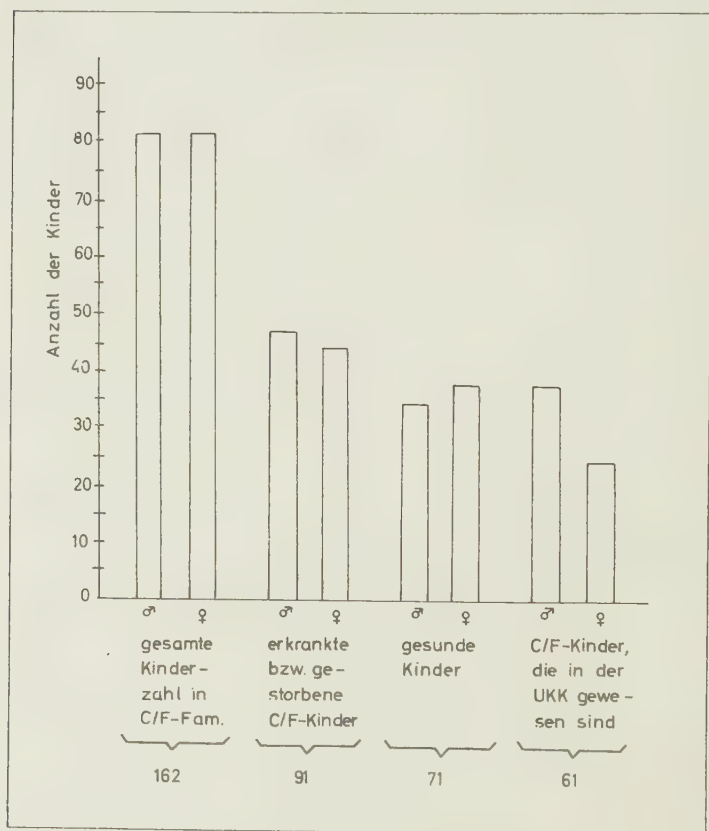


Abb.2 Aufteilung der einzelnen Gruppen nach dem Geschlecht.

Die gesamte Geschwisterzahl beträgt 101 (44 ♂ und 57 ♀); Hiervon sind 5 (2 ♂; 3 ♀) Kinder an einer Mucoviscidose erkrankt und leben, 25 (17 ♀; 8 ♂) sind an einer Mucoviscidose gestorben.

Die gesamte Kinderzahl dieser 61 Familien beträgt 162 (81 ♂; 81 ♀); davon sind 91 Kinder (47 ♂; 44 ♀) an einer Mucoviscidose erkrankt bzw. gestorben (siehe Abb.2). Mucoviscidose ist nicht geschlechtsgebunden, Buben und Mädchen sind in annähernd gleicher Häufigkeit erkrankt.

Bemerkenswert ist, daß in den 61 Familien, die zusammen 162 Kinder haben, über die Hälfte (91 Kinder) an einer Mucoviscidose leiden oder daran gestorben sind.

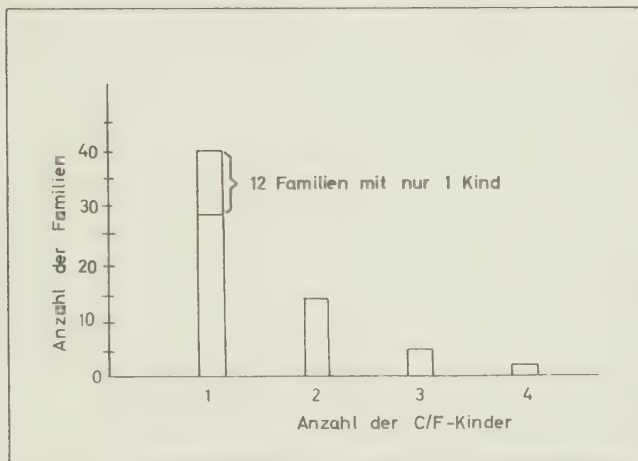


Abb.3 Verteilung der Mucoviscidosekinder auf die einzelnen Familien.

In 28 Familien mit mehreren Kindern ist 1 Kind erkrankt.

" 14 Familien " " " sind 2 Kinder erkrankt.

" 5 Familien " " " 3 " "

" 2 Familien " " " 4 "

12 Familien haben nur ein einziges Kind.

Die elterliche und verwandtschaftliche Erkrankungshäufigkeit an Ulcus, Gastritis, Diabetes, Bronchitis und Asthma ergab väterlicher- und mütterlicherseits die gleiche Beteiligung (siehe Tabelle).

		Ulcus	Gastritis	Diabetes	Bronchitis	Asthma
Mutter n = 61		4	2	0	2	1
Vater n = 61		1	5	1	1	2
Geschwister n = 101		0	0	0	3	0
Verwandtschaft d. 61 Familien	mtls	2	1	3	3	3
	vtls	2	0	3	3	5
	mtls	1	0	1	1	3
	vtls					
gesunde Familien n = 61		47	49	49	44	44
unbekannt		4	4	4	4	3
Großeltern mtls in den 61 Familien	Großvater	2	1	1	3	4
	Großmutter	0	0	1	1	1
Großeltern vtls in den 61 Familien	Großvater	2	0	0	2	2
	Großmutter	1	0	1	0	3

Mit oben genannten Krankheiten war die Mutter von 9 Familien, der Vater von 10 Familien belastet.

Betrachtet man nur die Großeltern der 61 C/F-Kinder, so besteht auch hier annähernd die gleiche Beteiligung :

14 mal Großeltern mtls und 11 mal Großeltern vtls.

Eine Häufung, oder Verminderung dieser Krankheiten ist nicht zu beobachten bei Familien mit mehreren Mucoviscidosekindern. (Häufigkeit von Ulcus = 10 %, von Diabetes 2 % der Bevölkerung, nach Demling).

Eigenanamnese:

Die mittlere Geburtsgröße beträgt 51,35 cm.

Das mittlere Geburtsgewicht beträgt 3284 g.

Vier der erkrankten, bzw. gestorbenen Mucoviscidosekinder waren bei der Geburt unreif; die übrigen 57 zeigten bei der Geburt alle Zeichen der Reife.

Ergebnis: C/F-Kinder sind bei der Geburt normalgewichtig und normalgroß.

Vom ersten Symptom bis zur UAK:

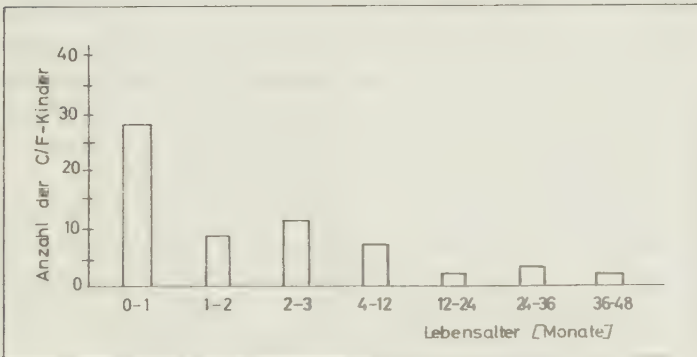


Abb.4 Alter beim Auftreten der ersten Symptome.

28 der 61 beobachteten Kinder zeigten die ersten Symptome bereits während des ersten Lebensmonates. Während des zweiten Lebensmonates kamen 8 Kinder, während des 3. Lebensmonates 11 Kinder hinzu. In der Zeit vom 4. bis 12. Lebensmonat zeigten weitere 7 Kinder Symptome der

Mucoviscidose. Sehr spät, nämlich im 2., 3. und 4. Lebensjahr fielen den Eltern von 7 Kindern die ersten Symptome auf.

Bei mehr als $\frac{3}{4}$ der Mucoviscidosekinder traten die ersten Symptome während des ersten Trimenons auf. Die ersten Symptome waren unter anderem:

Fieber, Husten, Schnupfen, rezidivierende Infekte, Bronchitis, Erbrechen, Atemnot, häufige schlechte Stühle, Durchfall, dicker Bauch, Bauchschmerzen, Rectumprolaps, Gewichtsverlust, Dystrophie, Schwitzen, Blässe, Zyanose u.a.m.

Trennt man zwischen Lungen- und Intestinaltraktbeteiligung, so ergibt sich:

13 Kinder mit überwiegend Lungenbeteiligung

13 Kinder mit überwiegend Intestinaltraktbeteiligung

35 Kinder mit Lungen- und Intestinaltraktbeteiligung.

Die Beteiligung der Lunge ist bei den ersten Symptomen genauso häufig wie die des Intestinaltraktes. Bei weit mehr als der Hälfte der Mucoviscidosekinder waren die ersten Symptome eine Kombination von Zeichen einer Störung in der Lunge und im Intestinaltrakt.

Die Diagnosestellung der Mucoviscidose außerhalb einer Klinik ist unzureichend. 45 Kinder wurden vom Hausarzt diagnostiziert und behandelt, wobei nur bei 3 Patienten der Verdacht einer Mucoviscidose ausgesprochen wurde.

bei 3 Patienten war die Diagnose Zöliakie

" 6 " : Husten, Schnupfen, rezidivierende Erkältungskrankheiten.

" 2 " : Pertussis

" 8 " : Dystrophie, Ernährungsstörung, Durchfall.

" 14 " : Bronchitis, Bronchopneumonie, Pneumonie.

" 1 " : Pankreasinsuffizienz mit Lungenentzündung.

bei 1 Patienten: Ileocökal tumor

" 7 " : wurde vom Hausarzt keine Diagnose bekanntgegeben.

16 Kinder wurden von den Eltern direkt in eine Klinik gebracht.

Lungenaffektionen wurden vom Hausarzt 2 x häufiger diagnostiziert als Intestinaltrakterscheinungen.

Die Therapie des Hausarztes war entsprechend seiner Diagnose (Hustenmittel, Nahrungsumstellung, Gelonida, Vitamine, zum Teil Antibiotika, Pankreon usw.), wobei 13 Kinder sofort in Krankenhäuser und 3 Kinder sofort in die UKK eingewiesen wurden.

Die Diagnosestellung der Mucoviscidose in Kliniken ist gegenüber dem Hausarzt wesentlich häufiger. So wurden in Krankenhäusern außerhalb Erlangens von 36 stationär behandelten Kindern 18 Patienten (immerhin die Hälfte) als Mucoviscidose diagnostiziert oder zumindest der Verdacht ausgesprochen.

Bei 6 Kindern lautete die Diagnose Ernährungsstörung

" 1 Kind : Diabetes mellitus

" 5 Kindern: Bronchitis, Lungenentzündung oder Pneumonie

" 1 Kind : Rezidivierender Infekt

" 1 Kind : Zöliakie

" 2 Kindern: Pankreasinsuffizienz

" 1 Kind : Mekoniumileus

" 1 Kind : Leber- Milz-Tumor

Die Therapie war entsprechend der Diagnose, (Antibiotica, Iucolyticum, Vitamine, Pankreasfermentsubstitution, Kostumstellung, usw.) wobei 4 Mucoviscidosekinder zur Diagnoseklärung bzw. der besseren Therapiemöglichkeiten wegen, sofort in die UKK weiterüberwiesen wurden.

Alter bei der Diagnosestellung:

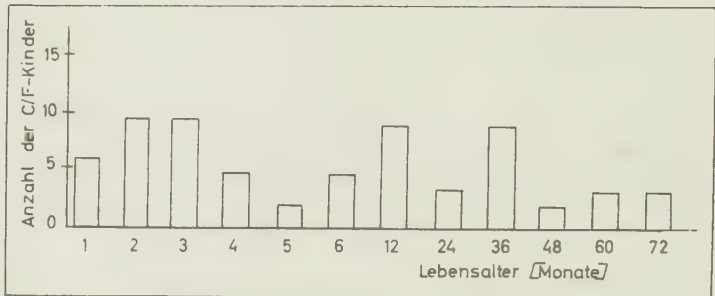


Abb.5 Alter bei Diagnosestellung

Nur bei 24 Kindern wurde im 1. Trimenon eine Mucoviscidose-Diagnose gestellt. (Vergleich: im selben Zeitraum traten bei 47 Kindern die 1. Symptome auf). Bis zum Ende des 1. Lebensjahres wurde die Mucoviscidose erst bei 2/3 aller Kinder diagnostiziert. Danach erstreckt sich die Diagnosestellung bis ins 6. Lebensjahr hinein (Abb.5).

(Durchschnittsalter bei der ersten Diagnosestellung: 17 Monate).

Ergebnis: Nur die Hälfte der Kinder, bei denen die ersten Symptome im ersten Trimenon auftraten, werden auch im 1. Trimenon als Mucoviscidose-Kinder diagnostiziert. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der 1. Diagnosestellung beträgt 10 Monate; eine zu lange Zeit, die der richtigen intensiven Therapie verloren geht, und in der häufig die Lungenprozesse so weit fortschreiten, daß sie irreversibel sind.

In den Jahren 1955 bis Anfang 1968 läßt sich keine signifikante Verkürzung dieser Zeitspanne errechnen.

Der Aufenthalt in der UKK:

Bei einer durchschnittlichen Verweildauer von 67 Tagen, lagen die Kinder im Mittel 2 x in unserer Klinik (Extremfall: 11 x).

	Mittelwert = m	Anzahl = n	Streuung = s	Genauigkeit = $\bar{s}$
Alter bei Erstaufnahme	24 Monate	61	$\pm 29,6$	$\pm 5,79$
Aufnahme- größe	74,26 cm	61	$\pm 21,8$	$\pm 2,8$
Aufnahme- gewicht	8292 g	61	± 6060	± 776
Entlassungs- gewicht	8600 g	61	± 5875	± 752

Das durchschnittliche Aufnahmealter beträgt 2 Jahre. Legt man diesem Alter die Größe gesunder Kinder zugrunde, (86,5 cm; ♂ 87 cm; ♀ 86 cm) so sind die Mucoviscidose-Kinder mit 74,26 cm bereits in diesem Alter zu klein. Der unterentwickelte Zustand macht sich noch mehr bemerkbar, vergleicht man die Gewichte 2-jähriger, gesunder und mucoviscidosekranker Kinder. Während gesunde Kinder im Alter von 2 Jahren durchschnittlich 12,5 kg (♂ 12,7 kg; ♀ 12,3 kg) wiegen, haben die betrachteten Mucoviscidose-Kinder nur ein Durchschnittsgewicht von 8,29 kg. Das Entlassungsgewicht ist zum Aufnahmegewicht nicht wesentlich vergrößert (die Normalwerte sind Somatogrammen der UKK entnommen).

Aufnahmebefund:

Bei der Erstaufnahme zeigten 52 von 61 Kindern das typische Bild einer Mucoviscidose in Form von dickem meteoristisch aufgetriebenem Bauch, Dystrophie der

verschiedensten Grade, reduziertem Allgemeinzustand, zum Teil Trommelschlegelfinger und/oder schlechte Stuhlbeschaffenheit.

Lungenbefund: Bei 20 Erstaufnahmen (ca 1/3 der Patienten) war die Lunge klinisch o.B., ein solcher Befund schließt eine Mucoviscidose nicht aus.

Die übrigen 41 Kinder zeigten Lungenbefunde von grob-, mittel- und feinblasigen bronchitischen RG's, feuchten, trockenen, klingenden und nicht klingenden RG's, abgeschwächten, verschärften und rasselnden Atemgeräuschen neben Giemen und Brummen, Tachypnoe, angestrenzter Atmung, Bronchial-Atmen und Emphysem, tiefstehenden Lungengrenzen und Einziehungen der Flanken, des Epigastriums und des Jugulums.

Dystrophie: Bei 36 Kindern zeigte sich eine ausgeprägte Dystrophie; 2 Kinder waren nicht dystroph; 23 Krankengeschichten enthielten keine Angaben über Dystrophie.

Allgemein - Zustand: Mäßig bis schlecht war der AZ bei 47 Kindern. Nur 14 Kinder waren in gutem Allgemeinzustand.

Dicker Bauch, dünne Extremitäten: Der Aufnahmebefund lautete bei 35 Kindern: Dicker Bauch und dünne Extremitäten. 2 Kinder zeigten diesen Aufnahmebefund nicht, bei 24 Kindern fehlten die Angaben.

Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel: Bei 13 Kindern war der Lungenprozess der Mucoviscidose bei der Erstaufnahme schon soweit fortgeschritten, daß sie Trommelschlegelfinger hatten; 3 Kinder zeigten keine, bei 45 Kindern keine Angaben.

Rectumprolaps: Nur 6 Kinder hatten laut Anamnese einen Rectumprolaps.

Stuhlbeschaffenheit: Bei 11 Kindern war die Stuhlbeschaffenheit normal. Bei 44 Kindern wurden schlechte Stühle beobachtet (häufiger Stuhlgang, weiche, breiige, salbige, dünne, wässrige, durchfällige, spritzende, zerhackte, trockene, schaumige, schleimige, fettige, dyspeptische, stinkende, voluminöse und/oder gelbgrünliche Stühle).
Bei 6 Kindern keine Angaben.

Haut: Bei 14 Kindern war die Haut klinisch o.B. Bei 42 Kindern war die Haut ausreichend bis schlecht durchblutet, zart, dünn, feuchtschwitzig, schilfernd, schuppig, faltig, ödematös, pastös, blaß, fahl, grau, livide, marmoriert, ikterisch, subtoxisch, cyanotisch (Lippen- und Acrocyanose), mit starker Venenzeichnung und/oder fehlendem Unterhautfettgewebe.
Bei 5 Kindern keine Angaben.

Turgor: Bei 15 Erstaufnahmen war der Turgor regelrecht.
Bei 14 Erstaufnahmen war der Turgor vermindert.
Bei 32 Erstaufnahmen war nichts angegeben.

Rachitis: Rachitische Zeichen wie angedeuteter Rosenkranz, Hühnerbrust und Glockenthorax wurden bei 17 Kindern erwähnt.
Bei einem Kind wurde Craniotabes festgestellt.
43 Kinder zeigten keine rachitischen Zeichen.

Zusammenfassung des Aufnahmebefundes:

	Befund patholo- gisch	Befund normal	ohne Angabe im Krankenblatt
Lunge	41	20	0
Dystrophie	36	2	23
Allgemeinzustand	47	14	0
dicker Bauch	35	2	24
Trommelschlegelfinger	13	3	45
Rectumprolaps	6	55	0
Stuhlbeschaffenheit	44	11	6
haut	42	14	5
Turgor	14	15	32
rachitis	18	43	0

Überwiegend wurde bei den 61 Mucoviscidosekindern ein schlechter Allgemeinzustand beobachtet. Ein hoher Anteil an pathologischen Befunden ergab sich bei:

Lungenzustand
Hautbeschaffenheit
Dystrophie
dicker Bauch

Trommelschlegelfinger, schlaffer Turgor und rachitische Zeichen halten sich in etwa die Waage. (ca. je 15 Kinder.) Rectumprolaps wurde nur bei 6 Kindern beobachtet.

Laboruntersuchungen und Befunde:

	Pilocarpinontophorese	
	Na ⁺ (mval/l)	Cl ⁻ (mval/l)
Mittelwert = m	104,17	121,55
Anzahl = n	40	43
Streuung = s	± 43,9	± 43,95
Genauigkeit = $\bar{s}$	± 7,22	± 6,95

Die Pilocarpinontophorese war 37 x pathologisch, d.h. Na⁺ und Cl⁻-Gehalt im Schweiß lagen über 70 mval/l. Dreimal wurden Grenzwerte (über 60 mval/l) erzielt. Der Na⁺-Gehalt im Schweiß betrug im Mittel 104,17 mval/l, der Cl⁻-Gehalt im Schweiß im Mittel 121,55 mval/l. Eine pathologische Pilocarpinontophorese ist beweisend für eine Mucoviscidose.

Duodenalsaftfermente und Stuhlfermente:

Duodenalsaft auf Trypsin wurde von 16 Patienten untersucht.

	+	(+)	Ø
Patienten	1	4	11

Duodenalsaft auf Lipase wurde von 13 Patienten untersucht.

	+	(+)	Ø
Patienten	10	2	1

Stuhl auf Trypsin wurde von 32 Patienten untersucht.

	+	(+)	Ø
Patienten	4	8	20

Stuhl auf Lipase wurde von 32 Patienten untersucht.

	+	(+)	Ø
Patienten	14	9	9

Stuhl und Duodenalsaft auf Lipase wurden von 10 Patienten untersucht.

Patienten	Stuhl	Duodenalsaft
4	+	+
1	+	(+)
1	+	Ø
2	(+)	+
1	Ø	+
1	Ø	(+)

Stuhl und Duodenalsaft auf Trypsin wurden von 12 Patienten untersucht.

Patienten	Stuhl	Duodenalsaft
4	Ø	Ø
2	Ø	(+)
3	(+)	Ø
2	(+)	(+)
1	+	Ø

Stuhl auf Trypsin und Lipase und Duodenalsaft auf Lipase und Trypsin wurde von 7 Patienten untersucht.

Patienten	Stuhl		Duodenalsaft	
	Trypsin	Lipase	Trypsin	Lipase
1	(+)	(+)	(+)	(+)
1	(+)	+	Ø	+
1	✓	+	(+)	+
1	Ø	+	(+)	+
1	✓	Ø	Ø	(+)
1	(+)	+	Ø	(+)
1	Ø	Ø	Ø	+

Zusammenfassung der Fermentbestimmungen:

Die Ergebnisse der Fermentuntersuchungen im Stuhl und im Duodenalsaft sind, wie obige Tabellen zeigen, sehr verschieden. Es gibt keine Abhängigkeit der Fermente untereinander, z.B. wenn der Trypsintest im Duodenalsaft negativ ausfällt, so wäre zu erwarten, daß der Trypsintest im Stuhl ebenfalls negativ ist. Dies ist durchaus nicht so. Die Methode des Fermentnachweises allein reicht zur Diagnosestellung der Mucoviscidose nicht aus.

Blutbild:

	Mittelwert = m	Anzahl = n	Streuung = s	Genauigkeit = $\bar{s}$
Erythrozyten (Millionen)	3,81	54	$\pm 0,637$	$\pm 0,087$
Hämoglobin (g%)	11,9	55	$\pm 2,2$	$\pm 0,28$
Leucozyten (Tausend)	12,055	55	$\pm 5,865$	$\pm 0,791$
BKS I (1.Stunde)	28,34	26	$\pm 30,75$	$\pm 6,03$
BKS II (2.Stunde)	46,77	26	$\pm 36,02$	$\pm 7,06$

Als Mittelwert der Erythrozyten errechnet sich:

3,81 Millionen.

Als Mittelwert des Hämoglobin errechnet sich:

11,9 g%.

Als Mittelwert der Leucozyten errechnet sich:

12,055 Tausend.

Legt man diesem Blutbild das Normalblutbild eines Kleinkindes von ca. 2 Jahren zugrunde, (Erys ca. 4,5 Millionen, Hb 11,5 g% und Leucos 9 Tausend) so sind die Erythrozyten unter der physiologischen Streubreite; das Hämoglobin im Bereich der Norm und die Leucozyten erhöht, was auf Entzündungserscheinungen zurückzuführen ist.

Ebenfalls auf Entzündungserscheinungen läßt die BKS rückschließen, sie beträgt in der ersten Stunde 28,34 mm und in der 2. Stunde 46,77 mm (normale BKS bei einem 2,5 jährigen Kind 5 - 7 mm in der ersten Stunde und bis 8 mm in der zweiten Stunde; Normalwerte aus der UKK).

Blutgruppen:

Bei 37 Kindern wurde die Blutgruppe nicht bestimmt.

Bei den übrigen 24 Kindern verteilen sich die Blutgruppen:

Blutgruppe A ₁	Rh +	= 10 Kinder
Blutgruppe O	Rh +	= 8 Kinder
Blutgruppe B	Rh +	= 2 Kinder
Blutgruppe A ₁ B	Rh +	= 2 Kinder
Blutgruppe A ₁	rh -	= 1 Kind
Blutgruppe B	rh -	= 1 Kind

Bakteriologische Befunde:

Von 18 Kindern wurde ein Rachenabstrich untersucht. Es fanden sich:

- 13 x Staphylococcus aureus haemolyticus
- 3 x Bacterium coli
- 2 x Staph. aur. haemol. und Bacterium pyocyanum.

(Nach Feigelson und Pecau ist Staph. aur. haemol. der im Rachenabstrich am häufigsten vorkommende Erreger im Rahmen einer Mucoviscidose).

Von 27 Kindern wurden Stühle untersucht. Es fanden sich:

- 6 x o.B.
- 7 x E-Coli (026, 0127, 0128, 0111, 086)
- 3 x Staph. aur. haemol.
- 11 x proteus mirabilis und vulgaris.

Bei 4 Kindern bei denen die Stuhluntersuchung o.B. war, war im Rachenabstrich Staphyl. aur. haemol.

Therapie:

Aerosoltherapie mit Sekretolytica:

	Maske	Maske + Nebelzelt	Nebelzelt
Patienten	28	16	1

Bei der Inhalation mit der Maske wurden Mucolyticum-Lappe, Tacholiquin und Trypure verabreicht.

Im Zelt wurde nur Wasser vernebelt, das mit einem Ultraschallgerät auf eine Teilchengröße von 1 - 5 μ gebracht wurde. Die Kinder schliefen je nach Gewöhnung während der Nacht im Zelt.

Eine orale Therapie zur Förderung der Sekretolyse wurde nicht betrieben.

Parallel liefen zur Aerosoltherapie mit Sekretolytica Atemübungen, Lagerungsdrainage und Klopfmassage.

Aerosoltherapie mit Antibiotica:

24 Kinder wurden mit Antibiotica-Aerosol behandelt. Die verwendeten Mittel waren:

Inhalopen, Reverin, Cryptocillin, Stapenor, Nebacetin und Tyrosolvin. 18 dieser 24 Kinder erhielten zusätzlich Sekretolytica. 6 dieser 24 Kinder erhielten parallel zur Antibiotica-Maske das Nebelzelt.

Antibioticatherapie (oral):

Die häufigste Verwendung fanden Erythromycin, Chloramphenicol, Oxytetracyclin, Reverin und Nebacetin.

Die geringste Verwendung fanden Oxacillin, Staphylomycin, Ampicillin, Inacil, Ooxycyclin und Streptomycin. Die übrigen Antibiotica (siehe Tabelle) wurden in mittlerer Häufigkeit verwendet.

orale Antibiotica - Therapie	
Antibioticum	Mittelwert der Dosis in mg/kg KG
Reverin	18,8
Streptomycin	16,8
Cryptocillin	108,05
Oleandocyn	32,65
Staphylomycin	50,25
Tetracyclin	26,76
Nebacetin	61,1
Rondomycin	10,39
Sigmanycin	37,9
Baycillin	59,75
Oxycyclin	20,17
Polymyxin B	8,6
Inacil	73,33
Supramycin	18,93
Romicil	44,85
Chloramphenicol	49,4
Ampicillin	77,4
Oxacillin	109,9
Oxytetracyclin	33,4
Erythromycin	30,01

Pankreasfermentsubstitution:

38 Kinder erhielten Pankreon-Tabletten, Dosis 9,6 Tabl/Tag

12 Kinder erhielten Pankreon-Pulver, Dosis 4,1 Teel/Tag

5 Kinder erhielten Pankreon-Granulat, Dosis 6,2 Teel/Tag

15 Kinder erhielten Luizym-Tabletten, Dosis 3,0 Tabl/Tag. Geringe Verwendung fanden Panzynorm (Dosis 6 Teel/Tag bei 3 Kindern) und Nutrizym-Dragees (Dosis 5 Drag/Tag bei 2 Kindern).

Vitamine:

34 Kinder bekamen Vitamine, meist in Form von Multibiontatropfen.

Die Therapie der UKK besteht aus der Aerosoltherapie (sekretolytisch und antibiotisch), der Lagerungsdrainage, Atemübungen, Perkussionsmassage und oralen Antibiotica (in sehr hohen Dosen zur Bekämpfung der Lungenaffektionen). Intestinaltraktbeteiligung wird mit hohen Dosen Pankreasfermenten und Multivitaminen behandelt.

Der Erfolg dieser Behandlung, nämlich, daß die Kinder länger leben, zeichnet sich zwar ab, ist aber zu den vorhergehenden Jahren noch nicht signifikant.

Sektionsbefund:

29 Kinder sind verstorben; deren mittlere Lebenszeit betrug 2 5/12 Jahre. (Ältestes verstorbenes Kind 17 Jahre). Hiervon wurden 15 Kinder nicht seziert.

14 Kinder wurden seziert; die Sektion hat immer die Mucoviscidose bestätigt. Häufig verlief die Mucoviscidose unter dem Bild der Bronchiektasen, der Bronchitis, der Bronchopneumonie und/oder der eitrigen Tracheobronchitis. Pankreas und Darmschleimhaut waren ebenfalls charakteristisch verändert.

Erreichtes Lebensalter + Schicksal der C/F-Kinder				
Lebensalter	Kind lebt	Ergehen ungewiß	Kind verstorben	Zusammen
I. Trimenon	0	0	4	4
II. Trimenon	1	0	11	12
III. Trimenon	2	0	2	4
IV. Trimenon	1	0	1	2
2. Lebensjahr	1	1	2	4
3. Lebensjahr	1	2	1	4
4. Lebensjahr	4	1	2	7
5. Lebensjahr	2	1	2	5
6. Lebensjahr	3	1	1	5
7. Lebensjahr	0	0	1	1
8. Lebensjahr	2	0	1	3
9. Lebensjahr	3	0	0	3
10. Lebensjahr	1	1	0	2
11. Lebensjahr	1	2	0	3
13. Lebensjahr	0	1	0	1
17. Lebensjahr	0	0	1	1
Zusammen	22	10	29	61

Bereits nach 6 Monaten war die Hälfte der 29 verstorbenen Kinder ad exitum gekommen. Das 2. Lebensjahr erreichten 10 Kinder, das 5. Lebensjahr 5 Kinder, das 7. Lebensjahr nur 2 Kinder.

1 Kind wurde 17 Jahre alt.

Von 10 Kindern ist das Schicksal ungewiß.

22 Kinder sind nachweislich nicht verstorben (siehe Tabelle und Abb.6).

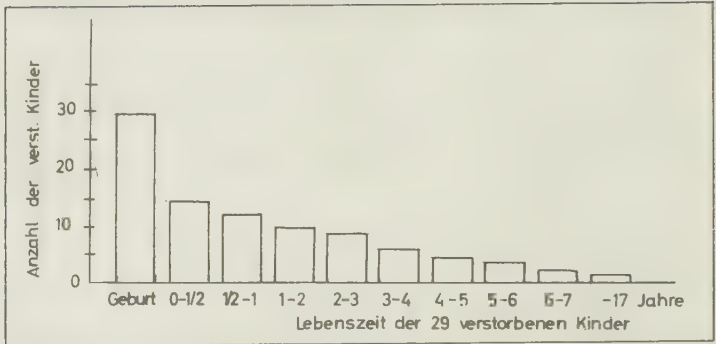


Abb.6 Lebenszeit der 29 verstorbenen C/F-Kinder.

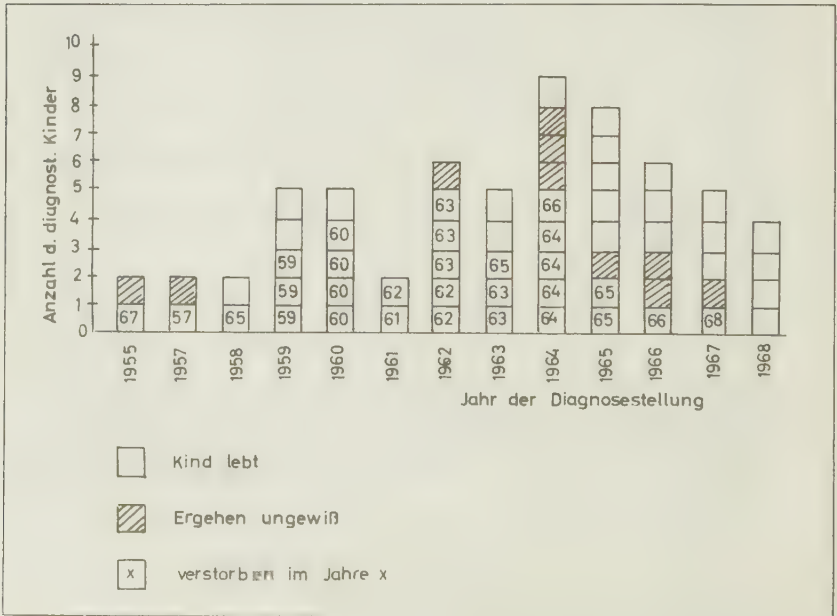


Abb.7 Schicksal der einzelnen C/F-Kinder.

Die zwei ältesten noch lebenden Kinder sind jetzt 10 und 11 Jahre alt. Eines davon hat das 9. Jahr seit der Diagnosestellung hinter sich. Ein inzwischen verstorbene Kind hat noch 12 Jahre nach der Diagnosestellung gelebt. Die mittlere Lebenserwartung bei der Behandlung mit Antibiotica, Vitaminen und Enzymen, sowie mit Aerosoltherapie und Bronchialdrainage beträgt nach der Literatur 12 Jahre (Matthews).

Zusammenfassung

Zur eindeutigen Diagnosestellung der Mucoviscidose, rezessiv vererblich, eignet sich nur die Bestimmung der Schweißelektrolyte durch die Pilocarpinintophorese (Werte über 70 mval/l für Natrium und Chlor sind beweisend).

Durch Früherkennung und rechtzeitiges Einsetzen der Therapie ist es gelungen, das Leben mucoviscidosekranker Kinder zu verlängern. Entscheidend ist die Beherrschung der sekundär aufgelagerten Lungeninfektion. Hiermit kommen die Patienten immer wieder in die Klinik. Jeder Infekt kann zu irreversiblen Lungenveränderungen führen, wird er nicht intensiv antibiotisch behandelt.

Die Prognose der Mucoviscidose ist auch heute noch ernst.

III. Literatur

- 1.) Fanconi G., Rossi E.,
Hövels O., Bender S.,
Stephan U. Mucoviscidose: Symposion
im Rahmen der 65. Tagung
der Kinderheilkunde, Wien,
Oktober 1967
- 2.) Schreier K. Ärztliche Praxis, XX. Jahr-
gang Nr. 27 vom 2.4.1968
Seite 1242
- 3.) Stephan U. DMW 90: 2192-2197 (1965)
Sitzmann F.C.
- 4.) Stephan U. Therapiewoche 17, 31, 1050
(1967)
- 5.) Stephan U. Monatskurse für die ärztliche
Fortbildung, 18. Jahrgang 1968
Nr. 2, Seite 80 - 82
- 6.) Stephan U. Monatsschrift für Kinderheil-
kunde Band 116, Heft 3,
Seite 81 - 84 (1968)
- 7.) Henning N. Münch. med. Wschr. 103,
Seite 1028 (1961)
- 8.) Koch E. Medical Tribune, Beiheft zu
Nr. 19 vom 10. Mai 1968,
Seite 9
- 9.) Hövels O. Selecta, Jahrgang VIII, Nr. 7
vom 14. Febr. 1966,
Seite 367 - 373

Lebenslauf

Am 15.5.1942 wurde ich, Hans Burkard Kinkel, als viertes von fünf Kindern des Dr. med. Hans Kinkel und seiner Ehefrau Dr. med. Gertrud Kinkel Diercks in Alfdorf, Kreis Schwäb. Gmünd geboren.

Von 1949 - 1953 besuchte ich die Volksschulen in Alfdorf, Spraitbach und Bamberg.

Von 1953 - 1963 besuchte ich zuerst das Neue Gymnasium, später das Deutsche Gymnasium zu Bamberg, wo ich im Juli 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Im Oktober 1963 wurde ich zum Wehrdienst einberufen.

Vom 1.11.1964 bis 2.2.1970 war ich an der Universität Erlangen-Nürnberg immatrikuliert. Das Vorphysikum habe ich am 4.8.1965, das Physikum am 12.5.1967 und das Medizinische Staatsexamen am 31.7.1970 jeweils mit der Gesamtnote "gut" bestanden.

